

Urologia  
Fundamental

CAPÍTULO  
25

Câncer de Próstata  
Avançado

Renato Panhoca  
Mário Henrique Bueno Bavaresco

## INTRODUÇÃO

Células prostáticas, normais e tumorais têm seu metabolismo regulado pela ação dos andrógenos, principalmente testosterona e di-hidrotestosterona (DHT). Os testículos são responsáveis por 95% dos andrógenos produzidos e a glândula adrenal pelos 5% restantes. A maioria da testosterona sérica encontra-se ligada a proteínas circulantes (SHBG e albumina) e apenas 2 a 3% encontram-se na forma livre, metabolicamente ativa, que é incorporada a células prostáticas.

Uma vez no interior da célula, testosterona é metabolizada em DHT pela enzima 5-alfa-redutase, um metabólito muito mais potente. A DHT liga-se aos receptores androgênicos nucleares, ativando funções celulares de crescimento.

O entendimento dos mecanismos hormonais de controle do crescimento das células tumorais prostáticas nos fornece múltiplos alvos terapêuticos e representam o pilar do tratamento do câncer de próstata metastático.

As informações que se seguem estão baseadas no protocolo de avaliação e de tratamento do câncer de próstata avançado no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) de São Paulo.

## DIAGNÓSTICO DE DOENÇA AVANÇADA E RECIDIVA BIOQUÍMICA

O adenocarcinoma de próstata avançado pode ser detectado no momento do estadiamento inicial ou após tratamento de cunho curativo, quando se configura a chamada recidiva bioquímica caracterizada pela elevação do PSA.

Considera-se tumor de próstata avançado qualquer tumor com metástase documentada (óssea, visceral ou glanglionar), ou PSA elevado após o tratamento definitivo.

O estadiamento sistêmico é realizado conforme exposto na Tabela 1. A solicitação dos exames segue as seguintes regras:

Definição de recidiva:

- Recidiva bioquímica é elevação do PSA ocorrida após tratamento com intuito curativo, e é interpretado como “falha terapêutica”;
- Após prostatectomia radical temos duas definições:
  - Três elevações consecutivas de PSA (Associação Americana de Oncologia Clínica);

Tabela 1 – Estadiamento sistêmico

| Exame  | Indicações   |
|--|--|
| PSA e toque retal Biópsia + Anatomopatológico  | Todos os paciente  |
| Cintilografia óssea (metástases ósseas)  | PSA > 20<br>Gleason > ou = 7<br>T3 -T4 ao toque                            |
| Tomografia computadorizada de pelve ou Ressonância nuclear magnética de pelve (metástases linfonodais) | Cintilografia negativa<br>PSA > 20<br>Gleason > ou = 7<br>T3 - T4 ao toque |
| Ressonância nuclear magnética óssea  | Cintilografia óssea duvidosa   |
| Biópsia óssea (guiada por tomografia)  | Cintilografia óssea duvidosa<br>RNM óssea duvidosa                         |

- Qualquer elevação >0,2 ng/dl e confirmada com segunda mensuração >0,2 ng/dl (Consenso Europeu).

Após o tratamento radioterápico a utilização do PSA para definir a presença de recidiva é mais complexo, pois o PSA pode sofrer oscilações ao longo do tempo. Nessa situação, temos de obter o PSA nadir, que é o menor valor atingido após a terapia, que ocorre depois de 18 a 24 meses do tratamento. Mensurações subsequentes podem mostrar oscilações acima ou abaixo do nadir e a isso chamamos de efeito *bounce*.

Por essa razão, temos as definições:

- Três elevações consecutivas do PSA (ASTRO) – pós-RT exclusiva;
- Nadir + 2 ng/dl (consenso de Phoenix) – pós-RT + hormônio neoadjuvante.

### Local da recidiva

A diferenciação, se a recidiva da doença é local ou sistêmica, tem implicações no manejo desses pacientes pela possibilidade de terapia de resgate. Os principais fatores que determinam que seja mais provável de a recidiva ser sistêmica após cirurgia são Gleason > ou = 7, invasão de vesículas seminais, PSA detectável antes de um ano da cirurgia, tempo de duplicação do PSA <10 meses e acometimento linfonodal.

Após o tratamento radioterápico, a definição é muito controversa do local da recidiva. Vários critérios tem sido aplicados na tentativa de diferenciar

a recidiva local da sistêmica após a RTX. Critérios clínicos adversos pré-tratamento, como PSA maior que 10, Gleason >7, PSA nadir >0,5ng/dl após tratamento e tempo de duplicação do PSA após recidiva >6 meses aumentam a chance de a recidiva ser sistêmica.

## TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

O foco da discussão não será as terapias de resgate após recidiva bioquímica, mas aos tratamentos de controle e de suporte dados aos pacientes nessa situação de doença incurável

### Terapia de privação androgênica (TPA)

#### Classes de drogas

Bloqueio androgênico pode ser alcançado por intervenção em vários pontos; iniciando no eixo hipotálamo-hipofisário, nas glândulas suprarrenais e até diretamente sobre o testículo e finalmente no interior das células prostáticas nos receptores androgênicos.

O tratamento padrão-ouro para eliminação da produção gonadal da testosterona é a orquiectomia bilateral, procedimento pioneiro para tratamento de câncer metastático com mais de 50 anos de uso. Após algumas horas da castração cirúrgica, a redução nos níveis séricos de testosterona chega a 95%.

Análogos LHRH se ligam e estimulam receptores LHRH na hipófise. Essa ação agonista resulta em au-

mento sensível da secreção de LH e de testosterona, seguido de declínio sustentado paradoxal em 2 a 4 semanas. Os principais medicamentos dessa classe são goserrelina e leuprolida, com apresentações de depósito que podem ser administradas a cada três meses.

Antiandrogênicos (AA) têm seus efeitos mediante bloqueio de receptores estrogênicos presentes na célula prostática. AA esteroides (acetato de ciproterona) e não esteroides (bicalutamida, nilutamida e flutamida) têm sido utilizados no tratamento do câncer de próstata como monoterapia ou em associação com outras classes para obtenção do bloqueio androgênico máximo (BAM).

Estrógenos, como dietilestilbestrol, agem como inibidores da secreção de LH e indiretamente, da testosterona. Além disso, apresentam efeito citotóxico direto nas células tumorais prostáticas.

O cetoconazol inibe a secreção adrenal de andrógenos e testicular, podendo ser utilizado para alcançar níveis de castração da testosterona em 24 a 48 horas.

Principais indicações e vantagens e desvantagens de cada classe de TPA estão resumidas na Tabela 2.

### Resumo das evidências clínicas (COBEU)

As principais evidências clínicas são:

**Terapia de primeira linha:** análogos LHRH e orquiectomia são tratamento de primeira linha no tratamento do câncer de próstata metastático (NE-1; GR A). Mesmo sem estudos diretos comparando

Tabela 2 – Resumo das principais indicações, prós e contras das TPA

| Classe  | Indicações   | Vantagens   | Desvantagens  |
|---|--|---|---|
| Orquiectomia subcapsular bilateral<br>Cirúrgico   | Pacientes que aceitam a cirurgia<br>1ª linha   | Tratamento definitivo (baixa adesão ao tratamento medicamentoso) indicação principal nos quais o seguimento seja impossível | Deformativa<br>Efeito psicológico negativo  |
| Análogos GH-RH<br>Goserrelina<br>Triptorelina<br>leuprolida                                 | Todos os pacientes<br>1ª linha   | Possibilidade intermitência<br>Uso injetável mensal ou trimestral   | Necessidade do uso de antiandrogênicos prévios – fenômeno hiperestimulação<br>Custo elevado |
| Bloqueadores de receptor periférico não-hormonal<br>Bicalutamida<br>Flutamida<br>Nilutamida | Pacientes com função sexual preservada (monoterapia)<br>Como associação em casos de escape a terapêutica de 1ª linha | Menos efeitos colaterais sistêmicos da deficiência de testosterona<br>Melhora nos escores de qualidade de vida              | Necessidade do uso em doses altas como monoterapia<br>Custo elevado                         |

(Continuação) Tabela 2 – Resumo das principais indicações, prós e contras das TPA

| Classe  | Indicações  | Vantagens  | Desvantagens  |
|---|---|--|---|
| Bloqueadores de receptor periférico hormonal<br>Acetato de ciproterona          | Todos os pacientes  | Grande disponibilidade<br>Uso via oral com custo reduzido  | Efeitos cardiovasculares<br>Menor sobrevida quando utilizado em BAM           |
| Bloqueio androgênico máximo (BAM)<br>Análogo ou orquiectomia + antiandrogênicos | Doença agressiva?!!!  | Ganho de sobrevida?!!!   | Custo elevado<br>Maior incidência de efeitos colaterais                       |
| Estrógeno<br>Dietilelbestrol  | Como associação ou em casos de escape a terapêutica de 1ª linha e 2ª linha  | Efeito citotóxico direto nas células tumorais prostáticas<br>O menor custo entre todas as drogas hormonioterápicas | Maior incidência de efeitos colaterais relacionados ao sistema cardiovascular |
| Cetoconazol   | Em doses elevadas 1.200mg/dia para atingir níveis de castração em ~24 horas | Pode ser usado em pacientes sem condições de cirurgia (compressão medular)   | Hepatotoxicidade  |

os diferentes análogos LHRH, evidências indiretas são semelhantes em efetividade.

Estrógenos são igualmente efetivos, mas têm mais efeitos colaterais cardiovasculares.

Utilização de AA como monoterapia de primeira linha, em especial bicalutamida na dosagem de 150 mg, é recomendada quando se deseja preservar a atividade sexual (NE-1; GR A).

Estudos que comparam DES com orquiectomia com acetato de ciproterona não apresentam diferenças.

**Terapia de segunda linha:** suspensão do AA em pacientes com BAM resulta em resposta em 20 a 30% dos pacientes (NR-4; GR C).

Introdução de AA ao bloqueio simples com análogo LHRH ou orquiectomia e troca do AA utilizado no BAM podem apresentar respostas temporárias (NR-3; GR B).

Na falha da troca de AA recomenda-se a utilização de cetoconazol, de estrógenos ou de glicocorticoides (NR-3; GR B).

Utilização de estrógeno na dose de 1 a 3 mg/dia produz resposta bioquímica em 25 a 67% dos pacientes e melhora da dor (NE-3).

Castração secundária em pacientes utilizando AA como monoterapia pode apresentar resposta de 25 a 69% (NE-3).

Utilização de cetoconazol mostra queda do PSA em 32% dos pacientes (NE-3).

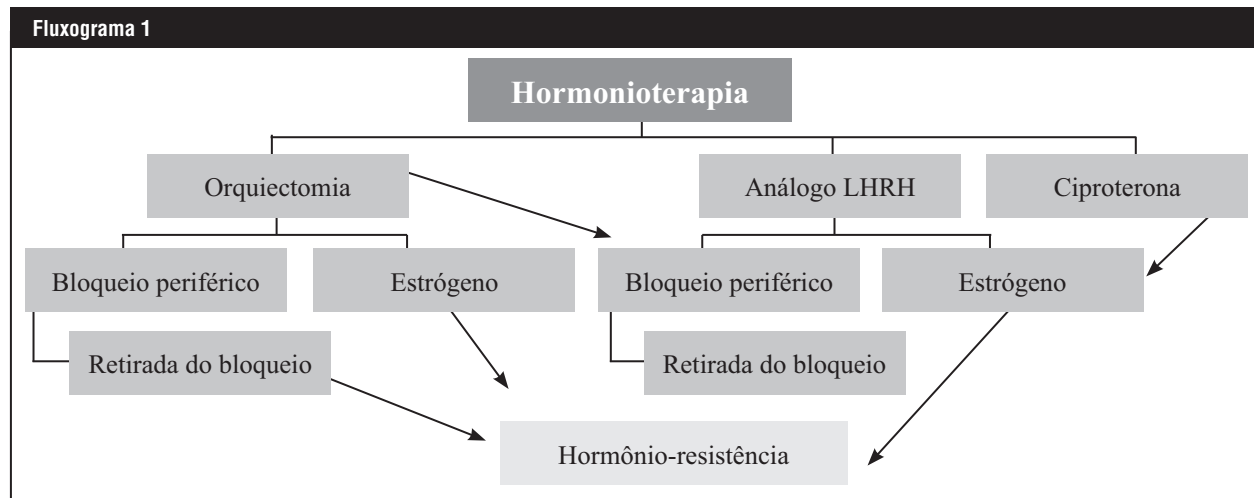
## Racional das manipulações hormonais

Uma vez configurado a doença avançada e decidido o tratamento, é necessário racionalidade na escolha de qual TPA a ser instituída. Não apenas evidências clínicas fundamentam a escolha da TPA. Avaliação criteriosa das indicações, vantagens e desvantagens de cada TPA, características clínicas do paciente e de sua patologia, probabilidade de aderência correta ao tratamento, disponibilidade das drogas e avaliação dos custos são situações essenciais de avaliação para obtenção de sucesso na escolha da terapia.

O fluxograma 1 sumariza a sequência das manipulações hormonais que se mostram mais adequadas frente às considerações anteriormente expostas.

## Controle das complicações do tratamento hormonal

Os principais efeitos colaterais e complicações da TPA estão na Tabela 3. Esses efeitos são inúmeros e alguns necessitam nossa intervenção pela gravidade ou pela piora da qualidade de vida.



**Tabela 3 – Toxicidade do tratamento hormonal**

|                 | Líbido deprimida | Potência deprimida | Ginecomastia | Edema | Ondas de calor | Osteoporose |
|-----------------|------------------|--------------------|--------------|-------|----------------|-------------|
| Orquiectomia    | ++++             | ++++               | ++           | +     | ++++           | ++++        |
| LHRH            | ++++             | ++++               | ++           | +     | ++++           | ++++        |
| Estrógenos      | ++++             | ++++               | ++++         | +++   | +              | +           |
| Ciproterona     | ++++             | ++++               | ++++         | +++   | +              | +           |
| Antiandro-genes | ++++             | ++++               | ++++         | +++   | +              | +           |

+ raro; ++ ocasional; +++ frequente; ++++ muito frequente.

Complicações da TPA:

**Ondas de calor:** causadas principalmente pela orquiectomia e por análogos LHRH, podem ser de intensidade variada, chegando a necessitar de tratamento específico.

As principais drogas utilizadas para esses casos são dietilestilbestrol (1 mg/dia) e ciproterona 50 mg/dia, ambos semelhantes quimicamente aos hormônios femininos que justificam sua ação.

**Perda da libido e disfunção erétil:** todas as TPA levam a essas duas situações. Utilização de AA (bicalutamida 150 mg/dia) pode ser escolhida pela menor incidência desses efeitos e pela manutenção da testosterona sérica normal.

A utilização de medicamentos para facilitar a ereção, como inibidores de fosfodiesterase tipo 5, é de muito pouca valia.

**Ginecomastia e mastalgia:** o aumento doloroso das mamas é particularmente intenso com uso de dietilestilbestrol e de AA. Esses últimos mantêm a

testosterona elevada e convertida em estrógeno perifericamente pela aromatase. O melhor tratamento para essa complicação é irradiação prévia das mamas ao uso dessas medicações.

A mastalgia pode ser intensa com necessidade do uso de analgésicos e/ou de tamoxifeno.

**Osteoporose:** vários trabalhos mostram risco aumentado em pacientes sob TPA quanto ao desenvolvimento de osteoporose e conseqüente maior risco de fratura. Nessa situação, os pacientes devem ser submetidos a densitometria óssea (DMO) de base. Seguimento e tratamento dependem do achado da DMO:

- Normais (Tscore 0 e -1DP): repetir densitometria em um ou dois anos;

- Osteopênicos (Tscore -1 e -2,5DP): bisfosfonatos, ácido zoledrônico (6 em 6 meses ou anual);

- Osteoporóticos (Tscore <-2,5DP): bisfosfonatos, ácidos zoledrônico (3 em 3 meses);

Pacientes tratados devem ser reavaliados anualmente com DMO.

## Doença hormônio-refratária

### Definição de hormônio-refratariedade

Para se configurar a situação hormônio-refratária é necessário que tenhamos, obrigatoriamente, testosterona em níveis de castração (<50 mg), uma vez que fora dessa situação podemos ter ação androgênica restante como fator de progressão da doença.

Portanto, para configuração de doença hormônio-refratária necessitamos de três elevações consecutivas do PSA, com intervalo mínimo de três semanas, associadas à testosterona em níveis de castração ou progressão clínica da doença com metástases linfonodais ou viscerais ou ainda novas áreas acometidas na cintilografia óssea.

## Tratamento da doença hormônio-refratária

### Racional do tratamento

Nessa ocasião, as manipulações hormonais não mostram qualquer benefício, mas sua manutenção (em pacientes que não foram orquiectomizados) justifica-se pela manutenção de “clones tumorais” hormônio-sensíveis.

Doença hormônio-refratária caracteriza-se pela evolução inexorável ao óbito secundário à progressão e a complicações do câncer de próstata, que ocorre em média 18 meses após a instalação desse quadro.

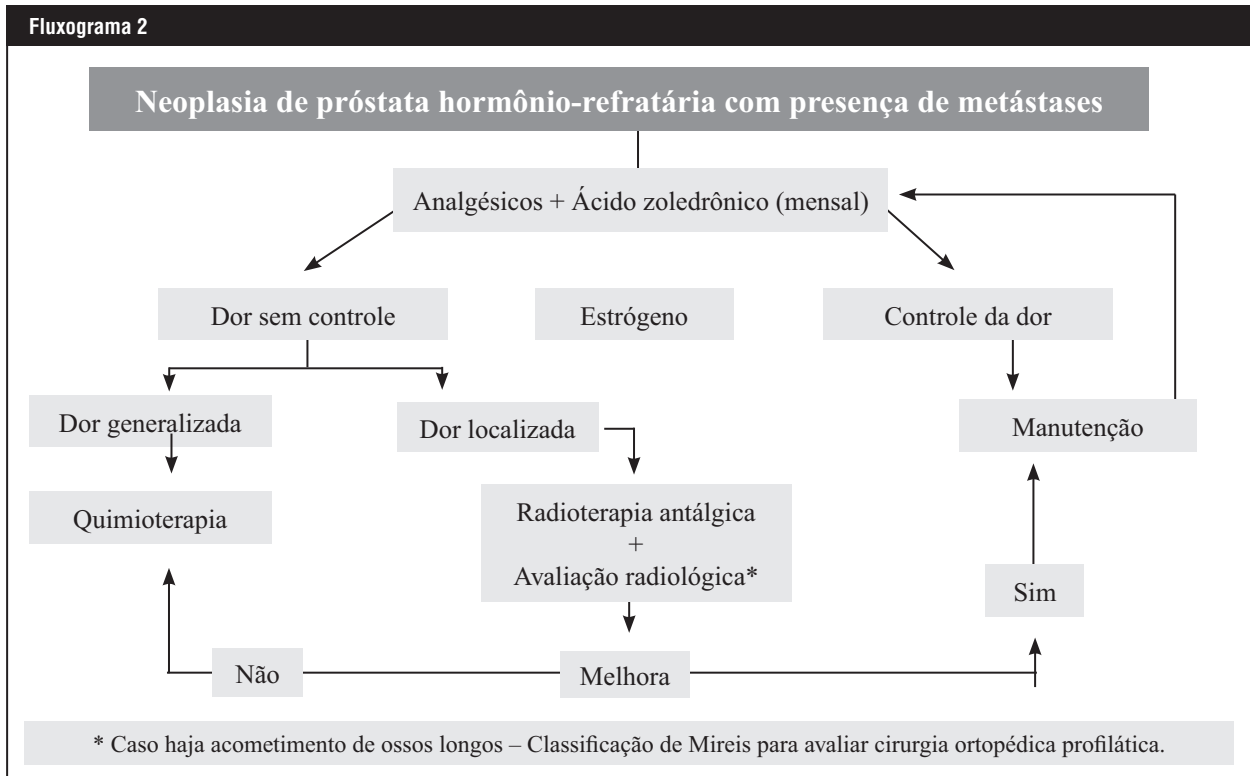
Casos avançados associam-se à presença de metástases ósseas em cerca de dois terços dos indivíduos, enquanto pacientes que evoluem a óbito decorrente de câncer de próstata desenvolvem metástases em 90% das vezes.

Complicações da doença avançada em sua maioria ocorrem no esqueleto, esses acontecimentos adversos são chamamos de eventos relacionados ao esqueleto, (ERE). Os principais ERE são fratura óssea patológica, compressão medular, radioterapia antálgica, quimioterapia, dor óssea severa e incapacitante e hipercalcemia da malignidade.

Terapias médicas utilizadas nessa população são unicamente de suporte e visam o controle das complicações esqueléticas citadas anteriormente:

O Fluxograma 2 sumariza a sequência de introdução das diversas modalidades de tratamento.

**Bisfosfonatos:** ácido zoledrônico na dosagem de 4 mg/mês é eficaz e seguro para tratamento de metástases ósseas do CaPHR (NE 1 GR A). Resultados com evidência clínica mostram risco diminuído da ocorrência de complicações ósseas, mais tempo sem ocorrência



de complicações ósseas (incluindo fraturas), melhor controle da dor, portanto melhora sintomatologia e diminuição e retardamento de ocorrência de eventos relacionados ao esqueleto.

**Radioterapia paliativa:** indicada se houver metástases ósseas localizadas e sintomáticas. Nesse contexto, obtemos 80% de alívio sintomático, mas com 50% dos pacientes apresentando reaparecimento da dor. Não parece haver diferença nos resultados da terapia em dose única ou fracionada, no entanto, a necessidade de retratamento e fraturas é maior quando utilizado dose única.

**Quimioterapia:** indicada para pacientes com Ca-PHR que tenham sintomas ósseos e boa performance clínica (Karnofsky >70). O objetivo principal é o alívio dos sintomas, embora a utilização de docetaxel tenha mostrado ganho na sobrevida (pouco mais de dois meses), tornando essa terapia padrão (NE 1 GR A).

Os principais resultados são mostrados na Tabela 4.

**Radioisótopos:** indicado para pacientes com metástases ósseas múltiplas que não respondem à terapia analgésica e à QT. Seu uso é fundamentado na absorção seletiva nas áreas acometidas, resultando em menor agressão aos tecidos normais, com tratamento simultâneo de todos os sítios de acometimento. Realizado sempre após QT por causa do risco de mielossupressão.

Os principais agentes utilizados são o estrôncio (89 Sr), o samário (153 Sm), o fósforo (32 P) e o rênio (186 Re).

**Cirurgia ortopédica preventiva/paliativa:** fraturas patológicas ocorrem em 9 a 30% de pacientes com metástases ósseas em geral, dependendo da localização das metástases. Cerca de 50% dos que sofrem uma fratura na bacia morrem em um ano. As fraturas também pioram sensivelmente a qualidade de vida, além de aumentar sobremaneira os custos do tratamento.

Dessa forma, a presunção de sua ocorrência e a correção da lesão óssea mediante cirurgia tem como principais objetivos: alívio da dor, restauração da habilidade de caminhar, preservação da estabilidade e da função do membro, aumento da sobrevida e recuperação óssea.

Algumas situações configuram alto risco para fratura patológica a saber:

- 50% de perda do córtex/avaliado em qualquer incidência;
- Avulsão do trocânter menor indica fratura iminente de fêmur (lesão >2,5cm);
- Classificação de MIRELS – 1989 (Clin Orthop 1989) (Tabela 5).

A pontuação dessa classificação indica o tratamento provável que merecerá a lesão em avaliação: entre 4 e 7 pontos – observação ou radioterapia e acima de 8 pontos – provável conduta cirúrgica (avaliação do ortopedista).

| Tabela 5                            |                                     |                       |                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------|
| Classificação de MIRELS 1999        |                                     |                       |                  |
| Ossos longos sem fratura patológica |                                     |                       |                  |
| 4 parâmetros:                       | Localização anatômica               |                       |                  |
|                                     | Grau de dor                         |                       |                  |
|                                     | Característica radiológica da lesão |                       |                  |
|                                     | % diâmetro ósseo acometido          |                       |                  |
| Parâmetros                          | Pontos                              |                       |                  |
|                                     | 1                                   | 2                     | 3                |
| Local                               | MMSS                                | mmii                  | Peritrocantérica |
| Dor                                 | Leve                                | Moderada              | Funcional        |
| Rx                                  | Blástico                            | Misto                 | Lítico           |
| % diâmetro                          | <1/3                                | 1/3-2/3               | >2/3             |
| 4-7 pontos observação ou RT         |                                     | 8-12 pontos cirúrgico |                  |

| Tabela 4 – Quimioterapia na Hormoniorefratariedade   |                       |   |
|--|-----------------------|---|
| Droga  | Referência            | Achados principais  |
| Mitoxantrona + prednisona  | Tannock et al, - 1996 | 29% resposta subjetiva (média de 43 semanas)<br>Melhor que só prednisona  |
| Mitoxantrona + hidrocortisona (Estudo fase III)  | Kantoff et al, - 1999 | 38% resposta do PSA (vs 22% só hidrocortisona)<br>Melhor controle da dor com a associação                                     |
| Paclitaxel + estramustine<br>Estudo fase III   | Petryak, - 2004       | 53% resposta do PSA 44% resposta objetiva<br>Ganho na sobrevida   |
| Docetaxel a cada 3 semanas<br>Docetaxel semanal<br>Mitoxantrona a cada 3 semanas<br>todos + prednisona | Eisenberger, - 2004   | Sobrevida 18,6 meses - docetaxel<br>Sobrevida 16,4 meses - mitoxantrona<br>Toxicidade > grupo docetaxel<br>Ganho na sobrevida |



Tabela 6 – Tratamento farmacológico da dor óssea

| Analgésicos   |   |                       | Adjuvantes         |                       |
|---|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| Analgésicos comuns  | dipirona  | 0,5-1 g - 4/6 horas   | antidepressivos    |                       |
|   |   |                       | amitriptilina      | 12,5-50 mg/dia        |
|   | paracetamol   | 0,5-1 g - 6/8 horas   | nortriptilina      | 10-50 mg/dia          |
|   |   |                       | fluoxetina         | 20 mg/dia             |
| Anti-inflamatórios  | diclofenaco   | 8/12 horas            | sertralina         | 50 mg/dia             |
|   | piroxican   |                       | anticonvulsivantes |                       |
|   | cetoprobeno   |                       | carbamazepina      | 100-200 mg - 8 horas  |
|   |   |                       | clonazepan         | 0,5-2 mg - 8/24 horas |
| Opioides fracos   | codeína   | 30-60 mg - 4/6 horas  | neurolépticos      |                       |
|   |   |                       | diazepan           | 5-10 mg - 12 horas    |
|   | tramadol  | 50-100 mg - 4/6 horas | bromazepan         | 3-6 mg - 12/24 horas  |
|   |   |                       | midazolam          | 7,5-15 mg/dia         |
| Opioides fortes   | dimorf  | 15-60 mg - 4/8 horas  | corticosteroides   |                       |
|   | ms long   | 30-60 mg - 8/12 horas | prednisona         | 10-60 mg/dia          |
|   | oxicodona   | 30-50 mg - 12 horas   |                    |                       |
| Recomendações: Sempre a via oral é preferencial; Deve ser evitada a via intramuscular; Opcionalmente utiliza-se a via subcutânea. Medicamentos de proteção gástrica devem ser avaliados (antiácidos/Bloq H2/Bloq H*). Titulação da dose até a resposta desejada |   |                       |                    |                       |
| <b>OMS – nível de analgesia utilizado</b>   |   |                       |                    |                       |
| Nível 0   | Não usam  |                       |                    |                       |
| Nível 1   | analgésicos comuns (AC) + anti-inflamatórios (AINH) |                       |                    |                       |
| Nível 2   | AC + AINH + Opioides fracos                         |                       |                    |                       |
| Nível 3   | AC + AINH + Opioides fortes                         |                       |                    |                       |
| Nível 4   | AC + AINH + Opioides + métodos invasivos            |                       |                    |                       |
| As medicações adjuvantes podem ser inseridas em qualquer nível da analgesia   |   |                       |                    |                       |

## Terapias de suporte

**Analgésica:** os principais analgésicos e a classificação da Organização Mundial de Saúde do grau de utilização dos analgésicos estão resumidos na Tabela 6.

**Higiênica, psicológica e nutricional:** os principais cuidados higiênicos são relacionados ao controle da incontinência urinária e fecal, e ao manejo de sondas, derivações e cateteres que por ventura sejam necessários. A assistência global ao paciente oncológico prevê assistência psicológica e nutricional, ambas com intuito de minimizar as complicações e melhorar as condições clínicas e mentais do mesmo.

## LEITURA RECOMENDADA

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;168(1):293-7.
- COBEU-12ª Reunião em 24 de novembro de 2006 - Montevideo.
- Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(Suppl):2989-94.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3.